

 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2008-0016591 (43) 공개일자 2008년02월21일
(51) Int. Cl. <i>C07D 215/50</i> (2006.01) <i>A61K 31/47</i> (2006.01) <i>A61P 25/24</i> (2006.01) <i>A61P 25/18</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2007-7027965 (22) 출원일자 2007년11월30일 심사청구일자 없음 번역문제출일자 2007년11월30일 (86) 국제출원번호 PCT/SE2006/000630 국제출원일자 2006년05월30일 (87) 국제공개번호 WO 2006/130080 국제공개일자 2006년12월07일 (30) 우선권주장 60/687,418 2005년06월03일 미국(US)	(71) 출원인 아스트라제네카 아베 스웨덴 에스이-151 85 쇠터탈제 (72) 발명자 심슨, 알. 토마스 미국 19850-5437 델라웨어주 윌밍톤 피.오. 박스 15437 콩코드파이크 1800 아스트라제네카 윌밍톤 강, 제임스 미국 19850-5437 델라웨어주 윌밍톤 피.오. 박스 15437 콩코드파이크 1800 아스트라제네카 윌밍톤 (뒷면에 계속) (74) 대리인 양영준, 위혜숙

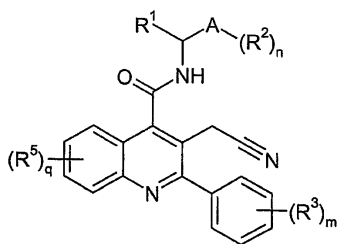
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) NK3 길항제로서의 퀴놀린 유도체

(57) 요약

본 발명은 R^1 , A, R^2 , n, R^3 , m, R^5 및 q 가 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 제약상 허용가능한 염, 이의 제조 방법, 이를 함유하는 제약 조성물 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

<화학식 I>



(72) 발명자

알버트, 에스. 제프리

미국 19850-5437 델라웨어주 월밍톤 피.오. 박스
15437 콩코드파이크 1800 아스트라제네카 월밍톤

알함브라, 크리스토퍼

미국 19850-5437 델라웨어주 월밍톤 피.오. 박스
15437 콩코드파이크 1800 아스트라제네카 월밍톤

피터, 엠. 제럴드

미국 19850-5437 델라웨어주 월밍톤 피.오. 박스
15437 콩코드파이크 1800 아스트라제네카 월밍톤

우즈, 엠 제임스

미국 19850-5437 델라웨어주 월밍톤 피.오. 박스
15437 콩코드파이크 1800 아스트라제네카 월밍톤

리, 안

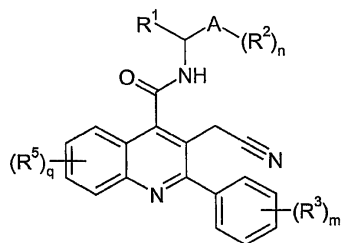
미국 19850-5437 델라웨어주 월밍톤 피.오. 박스
15437 콩코드파이크 1800 아스트라제네카 월밍톤

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I에 따른 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내 가수분해성 전구체 또는 제약상 허용가능한 염.

<화학식 I>



상기 식 중,

R^1 은 H, C_{1-6} 알킬-, C_{3-6} 시클로알킬-, C_{1-6} 알킬-C(0)- 및 C_{1-4} 알킬OC(0)- 중에서 선택되고;

A 는 페닐 또는 C_{3-7} 시클로알킬- 이고;

n 은 1, 2 또는 3 이고;

R^2 는 각 경우 독립적으로 H, -OH, -NH₂, -CN, 할로젠, C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 시클로알킬-, C_{1-6} 알콕시- 및 C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬- 중에서 선택되고;

R^3 은 각 경우 독립적으로 H, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, 할로젠, C_{1-6} 알킬-, C_{1-6} 알콕시- 및 C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬- 중에서 선택되고;

m 은 1, 2 또는 3 이고;

R^5 는 각 경우 독립적으로 H, -OH, -CN, 할로젠, $-R^6$, $-OR^6$, $-NR^6R^7$, $-SR^6$, $-SOR^6$ 및 $-SO_2R^6$ 중에서 선택되며;

q 는 1, 2 또는 3 이고;

여기서,

R^6 및 R^7 은 각 경우 독립적으로 H, C_{1-6} 선형 또는 분지형 알킬기, C_{2-6} 선형 또는 분지형 알케닐 또는 알키닐기 및 0, 1 또는 2 개의 이중 결합 또는 삼중 결합을 갖는 C_{3-7} 카르보시클릭기 (여기서, 상기 기들은 -OH, =O, -NH₂, -CN, 할로젠, 아릴 및 C_{1-3} 알콕시- 중에서 선택되는 하나 이상의 잔기로 치환되거나 비치환됨) 중에서 선택되고;

R^1 , R^2 또는 R^3 은 알킬, 시클로알킬, 알콕시 또는 알콕시알킬 잔기인 경우, 상기 잔기는 비치환되거나 또는 각 경우 독립적으로 -OH, -NH₂, -CN, 페닐 및 할로젠 중에서 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기를 갖는다.

청구항 2

제1항에 있어서,

A 가 페닐이고;

R^1 이 C_{1-6} 알킬-, C_{3-6} 시클로알킬-, 또는 C_{4-6} 알킬-O-C(0)- 중에서 선택되며;

n 이 각 경우 독립적으로 1 또는 2 중에서 선택되는

화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내 가수분해성 전구체 또는 제약상 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

A 가 페닐이고;

R^1 이 C_{1-6} 알킬 또는 $-(CO)-O-C_{1-6}$ 알킬 중에서 선택되며;

n 이 각 경우 1 인

화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내 가수분해성 전구체 또는 제약상 허용가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

3-(시아노메틸)-2-페닐-N-[(1S)-1-페닐프로필]퀴놀린-4-카르복사미드;

3-(시아노메틸)-2-페닐-N-[(1S)-1-페닐에틸]퀴놀린-4-카르복사미드;

메틸 (2R)-({[3-(시아노메틸)-2-페닐퀴놀린-4-일]카르보닐}아미노)(페닐)아세테이트;

3-(시아노메틸)-N-[(S)-시클로프로필(3-플루오로페닐)메틸]-2-페닐퀴놀린-4- 카르복사미드;

3-(시아노메틸)-2-(3-플루오로페닐)-N-[(1S)-1-페닐프로필]퀴놀린-4-카르복사미드;

3-(시아노메틸)-N-[(S)-시클로프로필(3-플루오로페닐)메틸]-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-4-카르복사미드;

메틸 2-(3-(시아노메틸)-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미도)-2-페닐아세테이트;

3-(시아노메틸)-2-페닐-N-(1-페닐에틸)퀴놀린-4-카르복사미드, 및

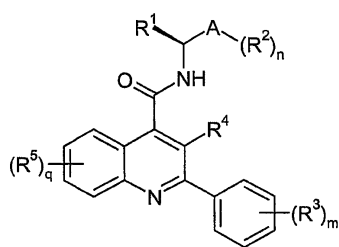
3-(시아노메틸)-2-페닐-N-(1-페닐프로필)퀴놀린-4-카르복사미드

중에서 선택되는 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내 가수분해성 전구체 또는 제약상 허용가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서, 화학식 III에 따른 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 생체내 가수분해성 전구체 또는 제약상 허용가능한 염.

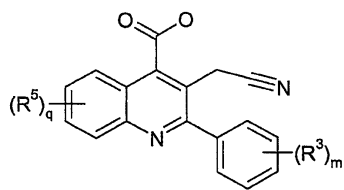
<화학식 III>



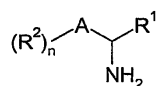
상기 식 중, R^1 , A, R^2 , n, R^3 , m, R^4 , R^5 및 q 는 화학식 I에 대하여 정의된 바와 같다.

청구항 6

하기 산을



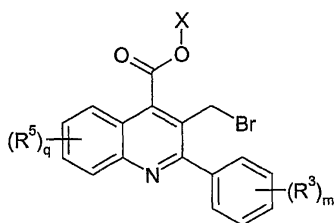
CH₂Cl₂ 용액 중 EDC (*N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N*'-에틸카르보디이미드), HOBt (히드록시벤조트리아졸) 및 모르폴린과 반응시킴으로써 하기 아민과



커플링시켜 R¹, A, R², n, R³, m, R⁵ 및 q 가 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

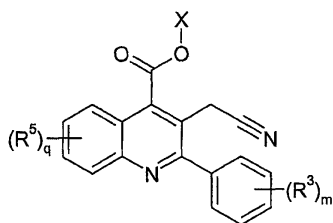
청구항 7

하기 브로모메틸 치환된 퀴놀린 에스테르를



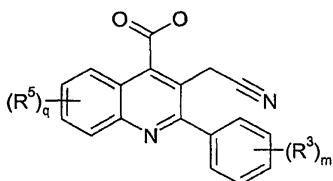
[상기 식 중, X 는 알킬 잔기임]

DMF 중 시안화나트륨과 반응시켜 하기 니트릴



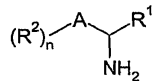
을 형성하는 단계;

상기 니트릴을 THF/물 용매 중 LiOH와 반응시켜 하기 산



을 형성하는 단계;

상기 산을 CH₂Cl₂ 용액 중 EDC (*N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N*'-에틸카르보디이미드), HOBt (히드록시벤조트리아졸) 및 모르폴린과 반응시킴으로써 하기 아민과



커플링시커 R^1 , A, R^2 , n, R^3 , m, R^5 및 q 가 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 형성하는 단계
를 포함하는, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

청구항 8

제1항에 따른 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내 가수분해성 전구체 또는 제약상 허용가능한 염의 치료 유효량을 NK3 수용체의 조절이 유용한 질환 또는 상태를 앓는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 상태의 치료 또는 예방 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 질환 또는 상태가 불안, 우울증, 정신 분열증 및 비만 중에서 선택되는 방법.

청구항 10

제약상 허용가능한 희석제, 운할제 또는 담체 및 제1항에 따른 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내 가수분해성 전구체 또는 제약상 허용가능한 염을 포함하는 제약 조성물.

청구항 11

제10항에 따른 제약 조성물의 치료 유효량을 NK3 수용체의 조절이 유용한 질환 또는 상태를 앓는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 상태의 치료 또는 예방 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 질환 또는 상태가 불안, 우울증, 정신 분열증 및 비만 중에서 선택되는 방법.

청구항 13

NK3 수용체의 조절이 유용한 질환 또는 상태의 치료 또는 예방을 위한 제1항에 따른 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내 가수분해성 전구체 또는 제약상 허용가능한 염의 용도.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 질환 또는 상태가 불안, 우울증, 정신 분열증 및 비만 중에서 선택되는 용도.

청구항 15

NK3 수용체의 조절이 유용한 질환 또는 상태의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에서의 제1항에 따른 화합물 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내 가수분해성 전구체 또는 제약상 허용가능한 염의 용도.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 질환 또는 상태가 불안, 우울증, 정신 분열증 및 비만 중에서 선택되는 용도.

명세서

기술 분야

<1> 퀴놀린 유도체, 이를 포함하는 제약 조성물, 및 말초 및 중추 신경계 질환 또는 장애의 치료에 있어서 상기 화합물의 용도가 본원에 기재되어 있다.

배경 기술

<2> 불안, 우울증, 정신 분열증 및 비만은 매일 수백만의 사람들에게 영향을 미치고 있다. 상기 상태는 사람들의 삶에 심각하고 영구적인 영향을 미치고, 환자 및 그의 친구 및 일가에게 영향을 미치는 뇌 장애로서 생각된다.

- <3> 정신 분열증에 걸린 사람은 명료하게 사고하거나 결정을 내리는 데 있어서 종종 어려움을 겪는다. 이들은 실생함과 공상을 구별하는 데 어려움을 겪을 수 있다. 이들은 이들이 경험하지만 현실을 반영하지 않는 망상 또는 환각과 같은 소위 양성 증상을 가져서 실체가 아닌 것을 보거나 믿을 수 있거나, 또는 이들은 부정적인 증상을 가져서 정상인이 갖는 행동 또는 감정이 결핍되고, 사회적 접촉을 피하며 감정적으로 움츠러들 수 있다. 종종 이들은 어떤 것을 시작하기는 하나 끝내지 못하고 삶에 기쁨 또는 흥미를 갖지 못하며, 이들은 사고 및 언어에 혼란을 느끼고 이치에 맞지 않게 행동할 수 있다.
- <4> 범 불안 장애 (GAD)를 갖는 사람은 모든 것에 대하여 과도하고 억제할 수 없이 걱정한다. 이러한 지속적인 걱정은 일상 활동에 영향을 미치며, 발한, 메스꺼움, 위장 불편 또는 설사를 포함할 수 있는 신체 증상을 야기할 수 있다. 환자는 화를 잘내는 경향이 있고 초조한 감정에 대하여 불평하고, 쉽게 지치며 수면에 어려움을 겪는다. GAD는 기타 불안 장애, 우울 장애 또는 약물 남용과 함께 나타날 수 있다. 걱정의 강도, 지속 시간 및 빈도는 다양하나 문제에 대하여 과도한 것이고 환자의 과제 수행 및 집중력을 방해한다.
- <5> 우울 장애는 신체, 기분 및 사고에 영향을 미치는 병이다. 이는 개인이 먹고 잠자는 방식, 자신에 대하여 느끼는 방식, 및 사물에 대하여 생각하는 방식에 영향을 미친다. 우울병에 걸린 사람은 단순히 "병에서 회복되고" 좋아질 수 없다. 치료 없이는, 증상은 수 주, 수 개월, 및 심지어 수 년 동안 지속될 수 있다. 주요 우울증은 개인이 일하고, 연구하고, 잠자고, 먹으며 삶을 즐기는 능력을 방해한다. 우울증의 무력화시키는 에피소드는 오로지 한 번 발생할 수 있으나 더 일반적으로는 일생에 여러 번 발생한다. 덜 심각한 우울증의 유형, 일명 기분저하증은, 무력화시키지는 않으나, 개인으로 하여금 잘 활동하거나 기분 좋게 느끼는 것을 막는, 장기간의 만성 증상을 수반한다. 기분저하증에 걸린 다수의 사람은 그들의 삶에서 일정 시점에 주요 우울성 에피소드도 경험한다. 양극성 장애는 소위 조울병으로도 불리는 또다른 우울증의 유형이다. 이는 다른 우울 장애의 형태만큼 널리 퍼져 있지는 않고, 양극성 장애는 조증의 최고 기분 및 울증의 우울한 기분 사이를 오락가락하는 주기적 기분 변화로 특징지어진다. 때때로 상기 기분 변화는 극적이고 빠르나, 대개는 이는 점차적이다. 울증기에 있는 경우에, 사람은 우울 장애의 임의 또는 모든 증상을 가질 수 있다. 조증기에 있는 경우에, 사람은 활동이 지나치고, 말이 많으며, 많은 에너지를 가질 수 있다. 조증의 사람은 종종 다르게 생각하고 그들의 판단 및 사회적 행동은 심각한 문제 및 당혹감을 야기할 수 있는 방식으로 변하고; 이들은 우쭐하게 느끼고, 원대한 계획을 가지며, 무분별한 사업 결정을 하고 낭만적 탐닉에 빠질 수 있다. 치료되지 않은 조증은 정신병 상태로 발전할 수도 있다.
- <6> 비만인 사람은 대부분의 업무 및 직업에 종사하고 있으며, 비만인 것은 개인의 삶에 거의 또는 전혀 불편을 야기하지 않는다. 그러나, 시간이 지나면, 비만은 불편, 또는 심지어는 신체적 통증을 야기하고, 정상적인 일상 활동에 영향을 미칠 수 있다. 심각하게 비만인 사람은 그들의 선택된 업무를 수행하는 능력이 너무 떨어져서 자신이 무능에 적격임을 발견할 것이다. 또한, 비만은 다수가 치료를 원하는 고치기 어려운 상태이다.
- <7> 총괄하여, 불안, 우울증, 정신 분열증 및 비만은 매일 수백만의 사람들에게 영향을 미치며, 상기 상태의 효과적인 치료에 대한 크게 채워지지 않은 필요성이 존재한다.
- <8> 타키키닌 (tachykinin) 수용체는 물질 P (SP), 뉴로키닌 A (NKA) 및 뉴로키닌 B (NKB)를 비롯한 구조적으로 관련된 펩티드의 패밀리, 총괄하여 "타키키닌"의 표적이다. 타키키닌은 중추 신경계 (CNS), 및 말초 조직에서 합성되어, 거기서 각종 생물학적 활성을 나타낸다. 3 가지 타키키닌 수용체, 일명 뉴로키닌-1 (NK-1), 뉴로키닌-2 (NK-2) 및 뉴로키닌-3 (NK-3) 수용체가 공지되어 있다. NK-1 및 NK-2 수용체는 광범위한 말초 조직에서 발현되고 NK-1 수용체는 CNS에서도 발현되는 반면 NK-3 수용체는 주로 CNS에서 발현된다.
- <9> 뉴로키닌 수용체는 CNS 및 말초에서의 흥분 뉴런 신호 (예를 들어, 통증 신호)의 전달, 평활근 수축 운동의 조절, 면역 및 염증 반응의 조절, 말초 혈관계의 팽창을 통한 혈압 강하 효과의 유도, 및 내분비선 및 외분비선 분비의 자극을 비롯한 각종 타키키닌-자극의 생물학적 효과를 매개한다.
- <10> CNS에서, NK-3 수용체의 활성화는 도파민, 아세틸콜린 및 세로토닌의 방출을 조절하는 것으로 밝혀졌고, 이는 불안, 우울증, 정신 분열증 및 비만을 비롯한 각종 장애의 치료에 대한 NK-3 리간드의 치료 효용을 암시하는 것이다. 영장류 뇌에 대한 연구는 상기 장애와 관련된 각종 영역에서의 NK-3 mRNA의 존재를 밝혀내었다. 래트에 대한 연구는 NK-3 수용체가 외측 시상하부 및 불확정 구역에서 MCH 함유 뉴런에 위치함을 밝혀내었고, 이 또한 비만에 대한 NK-3 리간드의 치료 효용을 암시하는 것이다.
- <11> 타키키닌 수용체 각각에 대한 비-펩티드 리간드가 개발되어 왔으나, 공지된 비-펩티드 NK-3 수용체 길항제는 중선택성과 같은 수많은 문제점을 가져서, 다수의 적절한 질환 모델에서 상기 화합물을 평가할 잠재성을

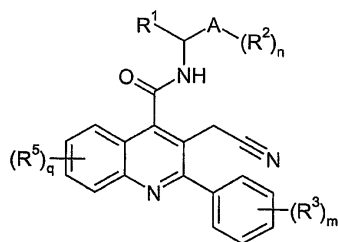
제한한다. 따라서, NK-3 수용체 조절의 생물학적 결과를 조사하기 위한 도구로서 및 치료제로서 사용하기 위한 신규한 비-펩티드 NK-3 수용체 리간드가 바람직하다.

<12> [발명의 요약]

<13> NK-3 수용체 (NK-3r)에 대한 친화성을 갖는 화합물, 특히 퀴놀린 유도체가 개시되어 있다. 상기 화합물은, NK-3 수용체의 활성의 조절이 유용한, 우울증, 불안, 정신 분열증, 인지 장애, 정신병, 비만, 염증성 질환 (예컨대, 과민성 장 증후군 및 염증성 장 질환), 구토, 전자간증, 만성 폐쇄성 폐질환, 과도한 성선자극 호르몬 및/또는 안드로겐과 관련된 장애 (예컨대, 월경 불순, 양성 전립선 비대증, 전립선암, 및 고환암)를 포함하지만 이에 국한되지는 않는 광범위한 질환, 장애 및 상태의 치료에 대한 잠재성을 갖는다.

<14> 본원에 개시된 NK-3 수용체에 대한 리간드 및 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내 가수분해성 전구체 및 제약상 허용가능한 염은 화학식 I의 화합물이다.

화학식 I



<15>

<16> 상기 식 중,

<17> R^1 은 H, C_{1-6} 알킬-, C_{3-6} 시클로알킬-, C_{1-6} 알킬-C(=O)- 및 C_{1-4} 알킬OC(=O)- 중에서 선택되고;

<18> A 는 페닐 또는 C_{3-7} 시클로알킬- 이고;

<19> n 은 1, 2 또는 3 이고;

<20> R^2 는 각 경우 독립적으로 H, -OH, -NH₂, -CN, 할로젠, C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 시클로알킬-, C_{1-6} 알콕시- 및 C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬- 중에서 선택되고;

<21> R^3 은 각 경우 독립적으로 H, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, 할로젠, C_{1-6} 알킬-, C_{1-6} 알콕시- 및 C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬- 중에서 선택되고;

<22> m 은 1, 2 또는 3 이고;

<23> R^5 는 각 경우 독립적으로 H, -OH, -CN, 할로젠, $-R^6$, $-OR^6$, $-NR^6R^7$, $-SR^6$, $-SOR^6$ 및 $-SO_2R^6$ 중에서 선택되며;

<24> q 는 1, 2 또는 3 이고;

<25> 여기서,

<26> R^6 및 R^7 은 각 경우 독립적으로 H, C_{1-6} 선형 또는 분지형 알킬기, C_{2-6} 선형 또는 분지형 알케닐 또는 알키닐기 및 0, 1 또는 2 개의 이중 결합 또는 삼중 결합을 갖는 C_{3-7} 카르보시클릭기 (여기서, 상기 기들은 -OH, =O, -NH₂, -CN, 할로젠, 아릴 및 C_{1-3} 알콕시- 중에서 선택되는 하나 이상의 잔기로 치환되거나 비치환됨) 중에서 선택되고;

<27> R^1 , R^2 또는 R^3 은 알킬, 시클로알킬, 알콕시 또는 알콕시알킬 잔기인 경우, 상기 잔기는 비치환되거나 또는 각 경우 독립적으로 -OH, -NH₂, -CN, 페닐 및 할로젠 중에서 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기를 갖는다.

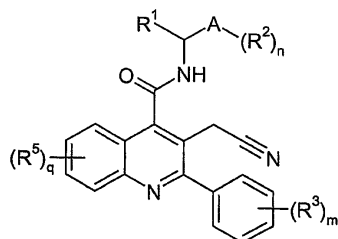
<28> 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 제형물, 이를 단독으로 또는 기타 치료 활성 화합물 또는 물질과 함께 사용하여 질환 및 상태를 치료하는 방법, 이를 제조하기 위해 사용되는 공정 및 중간체, 약제로서의 이의 용도,

약제의 제조에서의 이의 용도 및 진단 및 분석 목적을 위한 이의 용도가 또한 개시되어 있다. 특히, 화합물, 이를 함유하는 조성물, 및 NK-3 수용체가 기능하는 것으로 생각되는 광범위한 질환 또는 장애와 관련된 상태 및 장애의 치료 또는 예방을 위한 이의 사용 방법이 개시되어 있다.

발명의 상세한 설명

<29> 본원에 기재된 화합물은 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내 가수분해성 전구체 및 제약상 허용가능한 염이다.

<30> <화학식 I>



<31>

<32> 상기 식 중,

<33> R¹ 은 H, C₁₋₆알킬-, C₃₋₆시클로알킬-, C₁₋₆알킬-C(=O)- 및 C₁₋₄알킬OC(=O)- 중에서 선택되고;

<34> A 는 페닐 또는 C₆₋₇시클로알킬- 이고;

<35> n 은 1, 2 또는 3 이고;

<36> R² 는 각 경우 독립적으로 H, -OH, -NH₂, -CN, 할로젠, C₁₋₆알킬-, C₃₋₇시클로알킬-, C₁₋₆알콕시- 및 C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬- 중에서 선택되고;

<37> R³ 은 각 경우 독립적으로 H, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, 할로젠, C₁₋₆알킬-, C₁₋₆알콕시- 및 C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬- 중에서 선택되고;

<38> m 은 1, 2 또는 3 이고;

<39> R⁵ 는 각 경우 독립적으로 H, -OH, -CN, 할로젠, -R⁶, -OR⁶, -NR^{6,7}, -SR⁶, -SOR⁶ 및 -SO₂R⁶ 중에서 선택되며;

<40> q 는 1, 2 또는 3 이고;

<41> 여기서,

<42> R⁶ 및 R⁷ 은 각 경우 독립적으로 H, C₁₋₆ 선형 또는 분지형 알킬기, C₂₋₆ 선형 또는 분지형 알케닐 또는 알키닐기 및 0, 1 또는 2 개의 이중 결합 또는 삼중 결합을 갖는 C₃₋₇카르보시클릭기 (여기서, 상기 기들은 -OH, =O, -NH₂, -CN, 할로젠, 아릴 및 C₁₋₃알콕시- 중에서 선택되는 하나 이상의 잔기로 치환되거나 비치환됨) 중에서 선택되고;

<43> R¹, R² 또는 R³ 은 알킬, 시클로알킬, 알콕시 또는 알콕시알킬 잔기인 경우, 상기 잔기는 비치환되거나 또는 각 경우 독립적으로 -OH, -NH₂, -CN, 페닐 및 할로젠 중에서 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기를 갖는다.

<44> 일부 화합물은

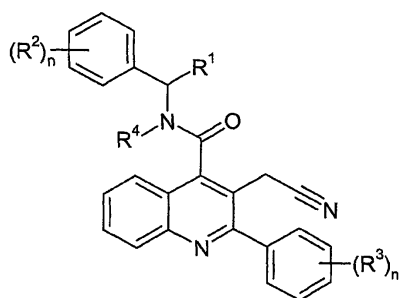
<45> A 가 페닐이고;

<46> R¹ 이 C₁₋₆알킬-, C₃₋₆시클로알킬-, 또는 C₄₋₆알킬-O-C(=O)- 중에서 선택되며;

<47> n 이 각 경우 독립적으로 1 또는 2 중에서 선택되는

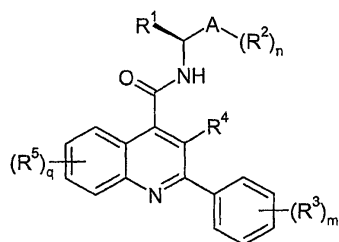
- <48> 화학식 I에 따른 화합물, 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내 가수분해성 전구체 및 제약상 허용가능한 염이다.
- <49> 다른 화합물은
- <50> A 가 페닐이고;
- <51> R^1 이 C_{1-6} 알킬 또는 $-(CO)-O-C_{1-6}$ 알킬 중에서 선택되며;
- <52> n 이 각 경우 1 인
- <53> 화학식 I에 따른 화합물, 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내 가수분해성 전구체 및 제약상 허용가능한 염이다.
- <54> 또다른 화합물은 화학식 II에 따른 화합물, 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내 가수분해성 전구체 및 제약상 허용가능한 염이다.

화학식 II



- <55>
- <56> 상기 식 중, R^4 는 H 이고, R^1 , R^2 및 R^3 은 화학식 I에 대하여 정의된 바와 같으며, n 및 m 은 1, 2, 3, 4 또는 5 중에서 선택된다.
- <57> 더욱 다른 화합물은 화학식 III에 따른 화합물이다.

화학식 III

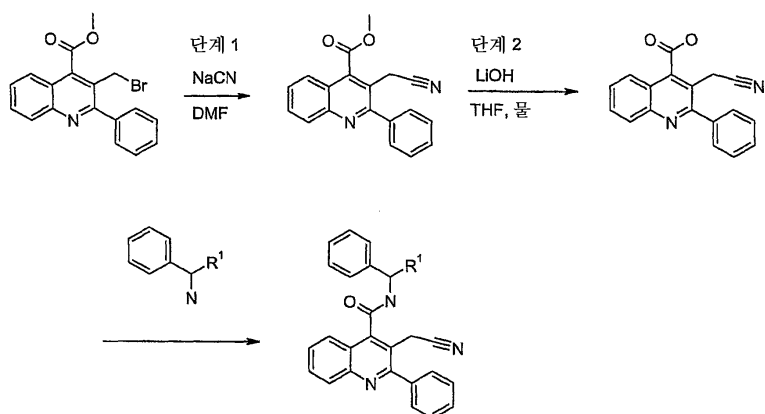


- <58>
- <59> 상기 식 중, R^1 , A, R^2 , n, R^3 , m, R^4 , R^5 및 q 는 화학식 I에 대하여 정의된 바와 같다.
- <60> 화학식 I의 특정 화합물은
- <61> 3-(시아노메틸)-2-페닐-N-[(1S)-1-페닐프로필]퀴놀린-4-카르복사미드;
- <62> 3-(시아노메틸)-2-페닐-N-[(1S)-1-페닐에틸]퀴놀린-4-카르복사미드;
- <63> 메틸 (2R)-({[3-(시아노메틸)-2-페닐퀴놀린-4-일]카르보닐}아미노)(페닐)아세테이트;
- <64> 3-(시아노메틸)-N-[(S)-시클로프로필(3-플루오로페닐)메틸]-2-페닐퀴놀린-4- 카르복사미드;
- <65> 3-(시아노메틸)-2-(3-플루오로페닐)-N-[(1S)-1-페닐프로필]퀴놀린-4-카르복사미드, 및
- <66> 3-(시아노메틸)-N-[(S)-시클로프로필(3-플루오로페닐)메틸]-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-4-카르복사미드;
- <67> 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내 가수분해성 전구체 및 제약상 허용가능한 염이다.

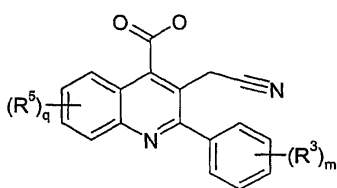
- <68> 개시된 화합물은 이들이 공지된 화합물에 비하여 더 가용성이고, 생체내에서 더 쉽게 흡수되어 더 효능 있고, 더 적은 부작용을 야기하고, 덜 독성이고, 더 강력하고, 더 선택적이고, 더 오래 작용하고, 덜 대사되고/되거나 더 양호한 약동학 프로파일을 가지거나, 또는 다른 유용한 약리학적 또는 물리화학적 특성을 가질 수 있는 이점을 갖는다. 본원에 기재된 기능적 활성화에 대한 분석의 이용시, 본원에 기재된 화합물은 NK-3 수용체에 대하여 약 1 μ M 미만의 IC50을 갖는 것으로 관측될 것이며, 다수의 화합물은 NK-3 수용체에 대하여 약 100 nM 미만의 IC50을 갖는 것으로 관측될 것이다. 미국 가출원 60/687,418의 개시 내용은 본원에서 그 전문이 인용된다.
- <69> 약어 및 정의
- <70> 본원에서 사용시, 달리 명시하지 않는 한, C₁₋₆알킬은 메틸, 에틸, *n*-프로필, *n*-부틸, *i*-프로필, *i*-부틸, *t*-부틸, *s*-부틸 잔기를 포함하나 이에 국한되는 것은 아니고, 이때 또다른 기 및 알킬기 중 단독 또는 일부는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다.
- <71> 본원에서 사용시, 달리 명시하지 않는 한, C₁₋₆알콕시는 -O-메틸, -O-에틸, -O-*n*-프로필, -O-*n*-부틸, -O-*i*-프로필, -O-*i*-부틸, -O-*t*-부틸, -O-*s*-부틸 잔기를 포함하나 이에 국한되는 것은 아니고, 이때 또다른 기 및 알콕시기 중 단독 또는 일부는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다.
- <72> 본원에서 사용시, C₃₋₆시클로알킬기는 시클릭 알킬 잔기인 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함하나 이에 국한되는 것은 아니다.
- <73> 본원에서 사용시, 달리 명시하지 않는 한, C₂₋₆알케닐은 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 및 3-부테닐을 포함하나 이에 국한되는 것은 아니다.
- <74> 본원에서 사용시, 달리 명시하지 않는 한, C₂₋₆알키닐은 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐 및 3-부티닐을 포함하나 이에 국한되는 것은 아니다.
- <75> 본원에서 사용시, 달리 명시하지 않는 한, 할로 또는 할로젠은 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 말한다;
- <76> 본원에서 사용시, 아릴은 페닐 및 나프틸을 포함한다;
- <77> 본원에서 사용시, 방향족 또는 비-방향족 헤테로시클릭 고리는 N- 또는 C-결합된 푸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 피롤리디닐, 티아졸릴, 티오펜일, 피롤릴, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피라지닐, 피리디닐, 인다닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 벤조[b]티오펜일, 벤조사졸릴, 또는 벤즈티아졸릴을 포함하나 이에 국한되는 것은 아니다;
- <78> DMF는 디메틸포름아미드를 말하고;
- <79> THF는 테트라히드로푸란을 말하고;
- <80> HOBT는 1-히드록시벤조트리아졸을 말하고;
- <81> DCM은 디클로로메탄을 말하고;
- <82> EtOAc는 에틸 아세테이트를 말하고;
- <83> EDC는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드를 말하고;
- <84> EDTA는 에틸렌디아민테트라아세트산을 말하고;
- <85> HEPES는 4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진 에탄 술폰산, 모노나트륨 염을 말하며;
- <86> TEA는 트리에틸아민을 말한다.
- <87> 본원에 기재된 공정에서, RT는 실온을 의미하고, h는 시간을 의미하며 기타 약어는 이의 통상의 의미를 갖는다.
- <88> 본원에 기재된 공정에서, 필요에 따라, 히드록시, 아미노, 또는 기타 반응성 기는 표준 문헌 ["Protecting groups in Organic Synthesis", 3rd Edition (1999) by Greene and Wuts]에 기재된 바와 같이 보호기의 사용으로 보호될 수 있다.
- <89> 달리 명시하지 않는 한, 반응은 불활성 대기 하에서, 바람직하게는 질소 대기 하에서 수행되며, 보통은 약 1 ~ 약 3 대기압, 바람직하게는 상압 (약 1 기압)에서 수행된다.

- <90> 화합물 및 중간체는 표준 기술에 의해 이의 반응 혼합물로부터 분리될 수 있다.
- <91> 언급될 수 있는 화학식 I의 화합물의 산 부가염으로서 무기산의 염, 예를 들어, 히드로클로라이드 및 히드로브로마이드 염; 및 유기산과 함께 형성된 염, 예컨대 포르메이트, 아세테이트, 말레이트, 벤조에이트, 타르테이트, 및 푸마레이트 염을 들 수 있다.
- <92> 화학식 I의 화합물의 산 부가염은 유리 염기 또는 이의 염, 거울상이성질체 또는 보호된 유도체를 1 당량 이상의 적절한 산과 반응시킴으로써 형성될 수 있다. 반응은 염이 불용성인 용매 또는 매질 내에서 또는 염이 가용성인 용매, 예를 들어, 물, 디옥산, 에탄올, 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르, 또는 용매의 혼합물 내에서 수행될 수 있으며, 상기 용매는 진공에서 또는 동결 건조에 의해 제거될 수 있다. 반응은 복분해 공정일 수 있거나 이는 이온 교환 수지 상에서 수행될 수 있다.
- <93> 화학식 I의 특정 화합물은 토모머 또는 거울상이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 상기 모두가 화학식 I의 범위 이내에 있다. 각종 광학 이성질체는 통상의 기술, 예를 들어, 분별 결정, 또는 키랄 HPLC를 이용하여 화합물의 라세미 혼합물을 분리시킴으로써 분리될 수 있다. 대안으로, 개별 거울상이성질체가 라세미화를 야기하지 않는 반응 조건 하에서의 적절한 광학 활성 출발 물질의 반응에 의해 제조될 수 있다.
- <94> 합성 및 반응식
- <95> A가 페닐인 화학식 I의 화합물은 반응식 A에 예시된 방법에 의해 제조될 수 있다.

반응식 A

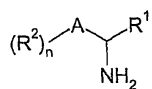


- <96>
- <97> 단계 1의 니트릴 에스테르 생성물의 합성은 적절한 브로모메틸 치환된 퀴놀린을 DMF 중 시안화나트륨과 반응시킴으로써 달성될 수 있다. 상기 니트릴 에스테르를 그 후 THF/물 용매 중 LiOH와 반응시킴으로써 단계 2에서 보여지는 바와 같이 산으로 전환시킬 수 있다. 상기 산을 그 후 CH_2Cl_2 용액 중 EDC (*N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드), HOBt (히드록시벤조트리아졸) 및 모르폴린과 반응시킴으로써 적절한 아민으로 커플링할 수 있다.
- <98> A가 C_{3-7} 시클로알킬인 화합물은 반응식 1에 예시된 것과 유사한 공정에 의해 제조될 수 있으며, A가 치환된 페닐 또는 C_{3-7} 시클로알킬인 화합물도 그러할 것이다.
- <99> 화학식 I, II 또는 III의 화합물은 하기 산을



<100>

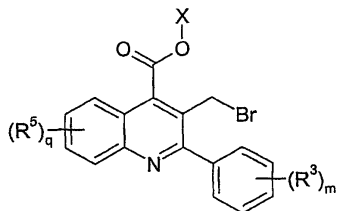
- <101> CH_2Cl_2 용액 중 EDC (*N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드), HOBt (히드록시벤조트리아졸) 및 모르폴린과 반응시킴으로써 하기 아민과



<102>

<103> 커플링시켜 R^1 , A, R^2 , n, R^3 , m, R^5 및 q 가 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 형성하는 단계
<104> 를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.

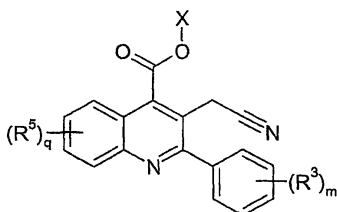
<105> 화학식 I, II 또는 III의 기타 화합물은 하기 브로모메틸 치환된 퀴놀린 에스테르를



<106>

<107> [상기 식 중, X 는 알킬 잔기임]

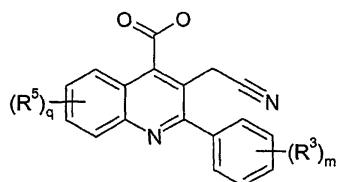
<108> DMF 중 시안화나트륨과 반응시켜 하기 니트릴



<109>

<110> 을 형성하는 단계;

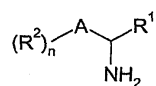
<111> 상기 니트릴을 THF/물 용매 중 LiOH와 반응시켜 하기 산



<112>

<113> 을 형성하는 단계;

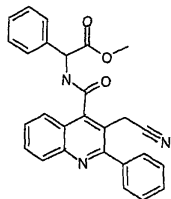
<114> 상기 산을 CH_2Cl_2 용액 중 EDC (*N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N*'-에틸카르보디이미드), HOBt (히드록시벤조트리아졸) 및 모르폴린과 반응시킴으로써 하기 아민



<115>

<116> 과 커플링시켜 R^1 , A, R^2 , n, R^3 , m, R^5 및 q 가 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 형성하는 단계
<117> 를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.

<118> 예시적 화합물인, 하기 메틸 2-(3-(시아노메틸)-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미도)-2-페닐아세테이트는



<119>

<120> 3-브로모메틸-2-페닐-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르를 DMF 중 시안화나트륨과 반응시켜 3-시아노메틸-2-페닐-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르를 형성함으로써 반응식 A의 방법에 의해 제조될 수 있다. 상기 3-시아노메틸-2-페닐-퀴놀린-4-카르복실산 메틸 에스테르는 그 후 THF/물 용매 중 LiOH와 반응시킴으로써 산으로 전환될 수 있다. 형성된 3-시아노메틸-2-페닐-퀴놀린-4-카르복실산을 그 후 CH_2Cl_2 용액 중 EDC, HOBT 및 모르폴린과 함께 아미노-페닐-아세트산 메틸 에스테르와 반응시켜 표제 화합물을 형성할 수 있다.

<121> 본원의 실시예 1 ~ 6의 화합물 및 화학식 I의 기타 화합물은 본원에 구체적으로 기재된 바와 같이 또는 적절한 아민의 사용에 의해 본원에 기재된 것과 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다. 당업자는 다수의 적절한 아민이 사용되어 화학식 I과 같은, 본원에 기재된 주제의 범위 내에 있는 화합물을 형성할 수 있다는 점을 쉽게 이해할 것이다.

<122> 방사성 표지된 화합물:

<123> 추가의 측면에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 원자가 동일한 원소의 방사성 동위원소인 화합물이다. 상기 측면의 특정 형태에서, 화합물은 트리튬으로 표지된다. 상기 방사성 표지된 화합물은 방사성 표지된 출발 물질을 도입함으로써, 또는 트리튬의 경우에는, 공지된 방법에 의해 수소를 트리튬으로 교환함으로써 합성된다. 공지된 방법으로서 (1) 친전자성 할로젠화, 이어서, 예를 들어, 팔라듐 촉매의 존재 하에 트리튬 가스로 수소첨가함에 의하여, 트리튬 공급원의 존재 하에서 할로젠을 환원하는 방법, 또는 (2) 트리튬 가스 및 적절한 유기 금속 (예를 들어, 팔라듐) 촉매의 존재 하에 수행되는, 수소를 트리튬으로 교환하는 방법을 들 수 있다.

<124> 트리튬으로 표지된 화합물은, NK-3 수용체에 결합되어 아고니즘 (agonism), 부분적 아고니즘, 또는 안타고니즘 (antagonism)에 의해 이의 활성을 조절하는 신규한 약용 화합물의 발견에 유용하다. 상기 트리튬 표지된 화합물은 상기 화합물의 치환을 측정하는 분석에 사용되어 NK-3 수용체에 결합되는 리간드의 결합을 평가할 수 있다.

<125> 추가의 측면에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 방사성 동위원소 원자를 추가로 포함한다. 상기 측면의 특정 형태에서, 화합물은 방사성 할로젠을 포함한다. 상기 방사성 표지된 화합물은 공지된 방법에 의해 방사성 표지된 출발 물질을 도입함으로써 합성된다. 상기 측면의 특정 실시양태는 방사성 동위원소가 ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br 또는 ^{82}Br 중에서 선택되는 것이다. 상기 측면의 매우 특정한 실시양태는 방사성 동위원소가 ^{18}F 인 것이다. 하나 이상의 방사성 동위원소 원자를 포함하는 상기 화합물은 양전자 방출 단층 촬영술 (PET)의 리간드로서 및 NK3 수용체의 위치를 측정하기 위한 기타 용도 및 기술에 유용하다.

<126> 화합물의 치료 용도

<127> 또다른 측면은 치료에 있어서 및 치료에 유용한 조성물에 있어서 화학식 I에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.

<128> 또다른 측면은 NK-3 수용체의 작용을 통해 매개된 질환의 치료를 위한 본원에 기재된 화합물의 용도를 포함한다. 상기 측면은 NK-3 수용체의 조절이 유용한 질환 또는 상태의 치료 또는 예방 방법을 포함하며, 상기 방법은 본원에 기재된 길항제 화합물의 치료 유효량을 상기 질환 또는 상태를 앓는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

<129> 상기 측면의 하나의 실시양태는 화학식 I의 화합물의 약리 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 장애의 치료 또는 예방 방법이며, 상기 장애는 우울증, 불안, 정신 분열증, 인지 장애, 정신병, 비만, 염증성 질환 (예컨대, 과민성 장 증후군 및 염증성 장 질환), 구토, 전자간증, 만성 폐쇄성 폐질환, 과도한 성선자극 호르몬 및/또는 안드로겐과 관련된 장애 (예컨대, 월경 불순, 양성 전립선 비대증, 전립선암, 및

고환암)이다.

- <130> 추가의 측면은 NK-3 수용체의 조절이 유용한 질환 또는 상태의 치료 또는 예방을 위한 화학식 I에 따른 화합물, 이의 거울상이성질체 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도이다. 치료될 수 있는 특정 질환 및 상태는 우울증, 불안, 정신 분열증, 인지 장애, 정신병, 비만, 염증성 질환 (예컨대, 과민성 장 증후군 및 염증성 장 질환), 구토, 전자간증, 만성 폐쇄성 폐질환, 과도한 성선자극 호르몬 및/또는 안드로겐과 관련된 장애 (예컨대, 월경 불순, 양성 전립선 비대증, 전립선암, 및 고환암)이다. 더 특정한 실시양태는 불안, 우울증, 정신 분열증 및 비만의 치료 또는 예방을 위한 화합물의 용도를 포함한다. 추가의 측면은, 본원에 언급된 질환 또는 상태의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서 화학식 I에 따른 화합물, 이의 거울상이성질체 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도이다.
- <131> 상기 측면의 특정 실시양태는 우울증, 불안, 정신 분열증, 인지 장애, 정신병, 비만, 염증성 질환 (예컨대, 과민성 장 증후군 및 염증성 장 질환), 구토, 전자간증, 만성 폐쇄성 폐질환, 과도한 성선자극 호르몬 및/또는 안드로겐과 관련된 장애 (예컨대, 월경 불순, 양성 전립선 비대증, 전립선암, 및 고환암)의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서 본원에 기재된 화합물의 용도이다.
- <132> 제약 조성물
- <133> 화학식 I의 화합물, 이의 거울상이성질체, 및 이의 제약상 허용가능한 염은 그 자체로, 또는 소화관내 또는 비경구 투여에 적절한 약제의 형태로 사용될 수 있다. 따라서, 추가의 측면에 따르면, 불활성 제약상 허용가능한 희석제, 유효제 또는 담체와 함께 본원에 기재된 화합물을 바람직하게는 80% 미만 및 더 바람직하게는 50 중량% 미만으로 포함하는 제약 조성물이 제공된다.
- <134> 희석제, 유효제 및 담체의 예는
- <135> - 정제 및 당의정의 경우: 락토오스, 전분, 탈크, 스테아르산이고;
- <136> - 캡슐의 경우: 타르타르산 또는 락토오스이고;
- <137> - 주사액의 경우: 물, 알콜, 글리세린, 식물성유이며;
- <138> - 좌제의 경우: 천연 또는 경화된 오일 또는 왁스이다.
- <139> 상기 제약 조성물은 성분을 함께 혼합하거나 배합하고, 상기 혼합된 성분을 정제 또는 좌제 또는 기타 투여가능한 형태로 형성하며, 성분을 캡슐 내에 넣거나 또는 성분을 용해시켜 주사액을 형성하는 것을 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.
- <140> 제약상 허용가능한 유도체로서 용매화물 및 염을 들 수 있다. 예를 들어, 본원의 화학식 I의 화합물은 말레산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 아세트산, 푸마르산, 살리실산, 시트르산, 락트산, 만델산, 타르타르산 및 메탄술폰산을 비롯한 통상의 제약상 허용가능한 산과 같은 산과의 산 부가염을 형성할 수 있다. 언급될 수 있는 화학식 I의 화합물의 산 부가염으로서 무기산의 염, 예를 들어, 히드로클로라이드 및 히드로브로마이드 염; 및 유기산과 함께 형성된 염, 예컨대 포르메이트, 아세테이트, 말레이트, 벤조에이트, 타르트레이트, 및 푸마레이트 염을 들 수 있다. 화학식 I의 화합물의 산 부가염은 유리 염기 또는 이의 염, 거울상이성질체 또는 보호된 유도체를 1 당량 이상의 적절한 산과 반응시킴으로써 형성될 수 있다. 반응은 염이 불용성인 용매 또는 매질 내에서 또는 염이 가용성인 용매, 예를 들어, 물, 디옥산, 에탄올, 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르, 또는 용매의 혼합물 내에서 수행될 수 있으며, 상기 용매는 진공에서 또는 동결 건조에 의해 제거될 수 있다. 반응은 복분해 공정일 수 있거나 이는 이온 교환 수지 상에서 수행될 수 있다.
- <141> 본원에 언급된 용도, 방법, 약제 및 조성물에 있어서, 사용되는 화합물의 양 및 투여되는 투여량은, 물론, 사용되는 화합물, 투여 방식 및 목적하는 치료에 따라 다를 것이다. 그러나, 일반적으로, 화학식 I의 화합물이 동물 체중 kg당 약 0.1 mg ~ 약 20 mg의 1일 투여량으로 투여되는 경우 만족스러운 결과가 얻어진다. 상기 투여량은 1일 1 ~ 4회 분할 투여로 또는 서방형으로 제공될 수 있다. 남자의 경우, 총 1일 투여량은 5 mg ~ 1,400 mg, 더 바람직하게는 10 mg ~ 100 mg의 범위이고, 경구 투여에 적합한 단위 제형은 고체 또는 액체의 제약 담체, 유효제 및 희석제와 혼합된 화합물 2 mg ~ 1,400 mg을 포함한다.
- <142> 화학식 I의 일부 화합물은 토토머, 거울상이성질체, 입체이성질체 또는 기하이성질체의 형태로 존재할 수 있으며, 이들 모두가 본 명세서의 범위 내에 포함된다. 광학 이성질체는 통상의 기술, 예를 들어, 분별 결정, 또는 키랄 HPLC를 이용하여 화합물의 라세미 혼합물을 분리함으로써 분리될 수 있다. 대안으로, 개별 거울상이성질

체가 라세미화를 야기하지 않는 반응 조건 하에서의 적절한 광학 활성 출발 물질의 반응에 의해 제조될 수 있다.

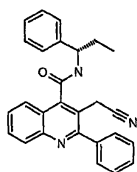
<143> 대표적 화합물은 반응식 1에 기재된 것과 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다. 당업자는 다수의 적절한 아민 및 산 클로라이드 및 카르복실산이 사용되어 화학식 I과 같은, 본원에 기재된 주제의 범위 내에 있는 화합물을 형성할 수 있다는 점을 쉽게 이해할 것이다.

<144> 실시예 화합물

<145> 화합물 및 공정이 예시로서 그리고 이해를 명료하게 하기 위한 실시예로서 제공된다. 그러나, 당업자에게, 본원에 기재된 화합물, 공정 및 방법의 교시의 고려시, 본 명세서의 의미 또는 범위로부터 벗어나지 않고 그에 가해질 수 있는 수정 및 변형이 명백할 것이다.

실시예

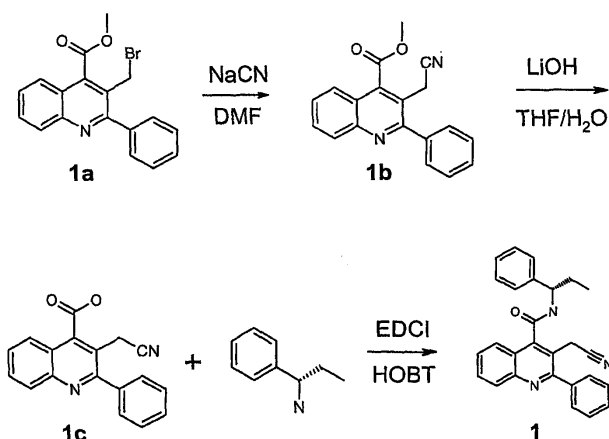
<146> 실시예 1. 3-(시아노메틸)-2-페닐-N-[(S)-1-페닐프로필]퀴놀린-4-카르복사미드



<147>

<148> 상기 표제 화합물을 반응식 1에 따라 제조하였다.

반응식 1



<149>

<150> 염화메틸렌 (10 ml) 중 3-(시아노메틸)-2-페닐퀴놀린-4-카르복실산 (1c) (57.6 mg, 0.20 mmol), HOBT 수화물 (46 mg, 0.30 mmol), 4-메틸모르폴린 (40 μ l, 0.30 mmol)의 용액에 RT에서 N₂ 하에 EDC (58 mg, 0.30 mmol)를 첨가하였다. 그 후, (S)-1-페닐 프로필아민 (25.4 mg, 0.21 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 RT에서 12 h 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 염화메틸렌 (30 ml)으로 더 희석하고 5%의 시트르산, 10%의 중탄산나트륨 수용액 및 염수로 잇따라 세정하였다. 유기상을 분리하고 무수 황산나트륨 상에서 건조한 후 진공에서 농축하였다. 잔류물을 10 ~ 35%의 에틸 아세테이트/헥산으로 용출하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (50 mg, 62%)을 담황색 고체로서 제공하였다.

¹H

NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.96 (t, 3H), 2.01 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 5.29 (q, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 8.08 (m, 1H), 8.30 (m, 2H), 8.42 (m, 2H). MS APCI, m/z = 406 (M+1). LCMS: 2.30 min.

<151>

<152> 출발 산인, 3-(시아노메틸)-2-페닐퀴놀린-4-카르복실산 (1c)을 하기 방식으로 제조하였다:

<153> a) 메틸 3-(시아노메틸)-2-페닐퀴놀린-4-카르복실레이트 (1b)

DMF (10 ml) 중 3-(브로모메틸)-2-페닐퀴놀린-4-카르복실레이트 (**1a**) (356 mg, 1.0 mmol)의 용액에 시안화나트륨 (54 mg, 1.1 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 RT에서 12 h 동안 교반하였다. 모든 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 에틸 아세테이트 및 10%의 중탄산나트륨 수용액 사이에서 분할하며, 황산나트륨 상에서 건조한 후 진공에서 농축하였다. 잔류물을 10 ~ 15%의 에틸 아세테이트/헥산으로 용출하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (287 mg, 95%)을 회색을 띠는 흰색 고체로서 제공하였다.

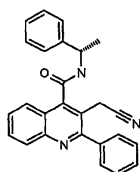
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 4.01 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.37 (m, 2H), 8.54 (m, 1H). MS APCI, $m/z = 303$ (M+1). LCMS: 2.12 min.

b) 3-(시아노메틸)-2-페닐퀴놀린-4-카르복실산 (**1c**)

THF (10 ml) 중 메틸 3-(시아노메틸)-2-페닐퀴놀린-4-카르복실레이트 (**1b**) (287 mg, 0.95 mmol)의 용액에 5 ml의 물 중 수산화리튬 1수화물 (46 mg, 1.9 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 12 h 동안 교반하였다. 잔류물을 5%의 시트르산으로 산성화하고 에틸 아세테이트 (50 ml x 2)로 추출하였다. 유기상을 분리하고 염수 (20 ml)로 세정하고 황산나트륨 상에서 건조한 후 진공에서 농축하여 표제 화합물 (216 mg, 78.9%)을 회색을 띠는 흰색 고체로서 제공하였다.

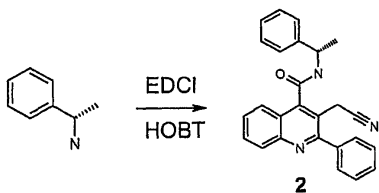
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 4.69 (s, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.39 (m, 2H), 8.59 (m, 1H). MS APCI, $m/z = 289$ (M+1). LCMS: 0.91 min.

실시예 2. 3-(시아노메틸)-2-페닐-N-[(E)-1-페닐에틸]퀴놀린-4-카르복사미드



상기 표제 화합물을 실시예 1에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하였으나, 단 아민 성분으로서 (1S)-1-페닐에탄아민 (25.4 mg, 0.21 mmol)을 사용하였다.

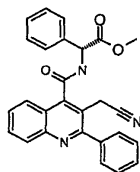
반응식 2



반응식 2에서 보여지는 반응에 의해, 표제 화합물 **2**를 회색 고체 (30 mg, 38%)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.56 (d, 3H), 4.73 (s, 2H), 5.39 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 8.08 (m, 1H), 8.30 (m, 2H), 8.42 (m, 2H). MS APCI, $m/z = 392$ (M+1). LCMS: 2.21 min.

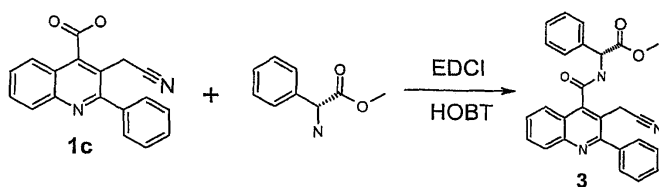
실시예 3. 메틸 (2R)-({[3-(시아노메틸)-2-페닐퀴놀린-4-일]카르보닐}아미노)(페닐)아세테이트



상기 표제 화합물을 실시예 1에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하나, 단 아민 성분으로서 메틸 (2R)-

아미노(페닐)아세테이트 (42.2 mg, 0.21 mmol) 를 사용하였다.

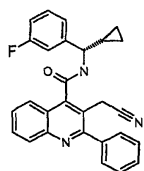
반응식 3



반응식 3에서 보여지는 반응에 의해, 표제 화합물 (3)을 흰색 고체 (40 mg, 46%)로서 수득하였다.

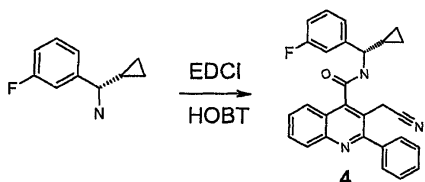
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3.78 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 5.87 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 8.04-8.19 (m, 2H). MS APCI, m/z = 436 (M+1). LCMS: 2.20 min.

실시예 4. 3-(시아노메틸)-N-[(S)-시클로프로필(3-플루오로페닐)메틸]-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드



상기 표제 화합물을 실시예 1에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하나, 단 아민 성분으로서 (S)-1-시클로프로필-1-(3-플루오로페닐)메틸아민 히드록로라이드 (44.6 mg, 0.21 mmol)를 사용하였다.

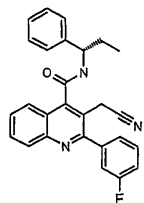
반응식 4



반응식 4에서 보여지는 반응에 의해, 표제 화합물 (4)를 흰색 고체 (39.2 mg, 45%)로서 수득하였다.

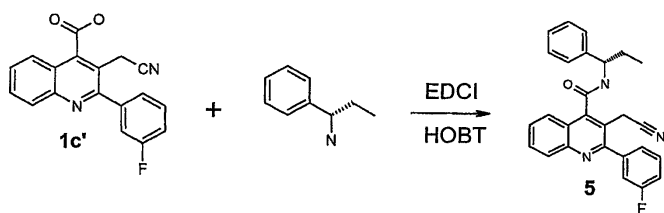
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.52 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 5.03 (d, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 8.04-8.19 (m, 4H). MS APCI, m/z = 436 (M+1). LCMS: 2.37 min.

실시예 5. 3-(시아노메틸)-2-(3-플루오로페닐)-N-[(S)-1-페닐프로필]퀴놀린-4-카르복사미드



상기 표제 화합물을 실시예 1에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하나, 단 산 성분 (1c')로서 3-(시아노메틸)-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-4-카르복실산 (61.2 mg, 0.2 mmol)을 사용하였다.

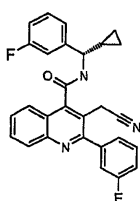
반응식 5



반응식 5에서 보여지는 반응에 의해, 표제 화합물 **5**)를 흰색 고체 (45 mg, 52.8 %)로서 수득하였다.

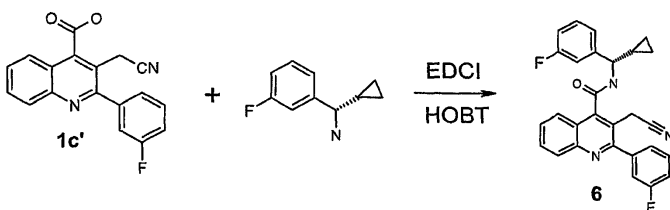
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.96 (t, 3H), 2.0 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 5.25 (q, 1H), 5.72 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.08 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.30-8.36 (m, 4H). MS APCI, m/z = 424 (M+1). LCMS: 2.37 min.

실시예 6. 3-(시아노메틸)-N-[(S)-시클로프로필(3-플루오로페닐)메틸]-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-4-카르복사미드



상기 표제 화합물을 실시예 4에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하나, 단 산 성분 (**1c'**)로서 3-(시아노메틸)-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-4-카르복실산 (61.2 mg, 0.2 mmol)을 사용하고 아민 성분으로서 (S)-1-시클로프로필-1-(3-플루오로페닐)메탄아민 히드로클로라이드 (44.6 mg, 0.21 mmol)를 사용하였다.

반응식 6



반응식 6에서 보여지는 반응에 의해, 표제 화합물 **6**)을 흰색 고체 (35 mg, 38.6 %)로서 수득하였다.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.52 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.04 (m, 1H), 8.14-8.36 (m, 2H). MS APCI, m/z = 454 (M+1). LCMS: 2.42 min.

실시예 5 및 6에 있어서, 출발 산인, 3-(시아노메틸)-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-4-카르복실산(**1c'**)를, 메틸 3-(브로모메틸)-2-(3-플루오로페닐)퀴놀린-4-카르복실레이트를 출발 물질로서 사용하여 실시예 1에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하여, 화합물 **1c'**)를 흰색 고체 (232 mg, 80%)로서 수득하였다.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 4.65 (s, 2H), 6.81 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.59 (m, 1H). MS APCI, m/z = 307 (M+1). LCMS: 1.22 min.

기타 화합물로서

- <192> 메틸 2-(3-(시아노메틸)-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미도)-2-페닐아세테이트;
- <193> 3-(시아노메틸)-2-페닐-N-(1-페닐에틸)퀴놀린-4-카르복사미드, 및
- <194> 3-(시아노메틸)-2-페닐-N-(1-페닐프로필)퀴놀린-4-카르복사미드
- <195> 를 들 수 있다.
- <196> 생물학적 시험
- <197> NK-3 수용체 결합 활성:
- <198> 일반적으로, NK-3r 결합 활성은 문헌 [Krause 등, (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 310-315, 1997)]에 기재된 바와 같이 수행된 분석을 이용하여 평가할 수 있다. NK-3r 상보적 DNA를 표준 절차를 이용하여 인간 시상하부 RNA로부터 클로닝한다. 수용체 cDNA를 중국 햄스터 난소 세포주로 트랜스펙션된 적절한 발현 벡터로 삽입하고, 안정되게 발현하는 클론성 세포주를 단리하고, 특성화하여 실험에 사용할 수 있다.
- <199> 당업자에게 공지된 기술에 의해 세포를 조직 배양 배지 내에서 성장시키고 저속 원심분리에 의해 회수할 수 있다. 세포 펠렛을 균질화하고, 전 세포막을 고속 원심분리에 의해 단리하며 완충 염수에 현탁시킬 수 있다. 일반적으로, 시험 화합물의 유무 하에 적절한 양의 정제된 막 제제를 ¹²⁵I-메틸Phe7-뉴로키닌 B와 함께 항온배양함으로써 수용체 결합 분석을 수행할 수 있다. 막 단백질은 급속 여과에 의해 수집될 수 있고, 방사성은 β-플레이트 섬광 계수기 내에서 측정될 수 있다. 적절한 대조군의 사용에 의해 비특이적 결합을 특이적 결합으로부터 구별할 수 있으며, 상이한 농도의 화합물을 사용함으로써 발현된 수용체에 대한 화합물의 친화성을 측정할 수 있다.
- <200> 클로닝된 NK-3 수용체로 트랜스펙션된 CHO 세포로부터의 막의 제조:
- <201> 다른 인간 NK 수용체에 대하여 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 인간 NK-3 수용체 유전자를 클로닝하였다 (Aharony 등, Mol. Pharmacol. 45:9-19, 1994; Caccese 등, Neuropeptides 33, 239-243, 1999). 클로닝된 NK-3 수용체의 DNA 서열은, 코딩 서열의 뉴클레오티드 1320에서 침묵 단일 T>C 염기 변화를 갖는 공개된 서열과 상이하였다 (Buell 등, FEBS Letts. 299,90-95, 1992; Huang 등, Biochem. Biophys. Res. Commun. 184,966-972, 1992). 변화가 침묵적이므로, 클로닝된 유전자는, 공개된 서열과 동일한 1차 아미노산 서열을 코딩된 NK-3 수용체 단백질에 제공한다. 표준 방법을 이용하여, 수용체 cDNA를 이용하여 CHO-K1 세포를 트랜스펙션하였고, 수용체를 안정되게 발현하는 클론을 단리하여 특성화하였다. 상기 세포로부터의 형질막을 공개된 바와 같이 제조하였다 (Aharony 등, 1994).
- <202> 세포를 수집하고 원심분리하여 매질을 제거하였다. 펠렛화 세포를 50 mM의 Tris-HCl (pH 7.4), 120 mM의 NaCl, 5 mM의 KCl, 10 mM의 EDTA 및 프로테아제 억제제 (0.1 mg/ml의 대두 트립신 억제제, 및 1 mM의 요오드아세트아미드)로 이루어진 완충제 내에서 균질화하였다 (Brinkman Polytron, 얼음 상에서 3 회 15 초 파열 (burst)). 균질화물을 4℃에서 10 분 동안 1000xg에서 원심분리하여 세포 잔해를 제거하였다. 펠렛을 균질화 완충제로 1회 세정하였다. 상청액을 배합하고 4℃에서 20 분 동안 40,000xg에서 원심분리하였다. 막 함유 펠렛을 상기와 같이 Polytron으로 균질화하였다. 현탁액을 4℃에서 20 분 동안 40,000xg에서 원심분리하고, 펠렛을 완충제 (3 mM의 MgCl₂, 30 mM의 KCl, 및 100 μM의 티오판 (thiorphan)을 함유하는 20 mM의 HEPES, pH 7.4)에 현탁시키고 단백질 농도를 측정하였다. 그 후, 막 현탁액을 0.02%의 BSA를 함유하는 완충제를 사용하여 3 mg/ml까지 희석하고, 급속 냉동하였다. 사용시까지 샘플을 -80℃에서 저장하였다.
- <203> NK-3 수용체 결합 활성에 대한 분석:
- <204> [¹²⁵I]-MePhe7-NKB를 사용하는 수용체 결합 분석 방법은 문헌 [Aharony 등, J. Pharmacol. Exper. Ther., 274: 1216-1221, 1995]에 기재된 것으로부터 수정되었다.
- <205> 막 (2 μg의 단백질/반응), 시험되는 경쟁자, 및 [¹²⁵I]-MePhe7NKB (0.2 nM)를 함유하는 0.2 ml의 분석 완충제 (50 mM의 Tris-HCl, 4 mM의 MnCl₂, 10 μM의 티오판, pH 7.4) 내에서 결합 실험을 수행하였다. 표지되지 않은 상동 리간드 (0.5 μM)를 사용하여 비특이적 결합을 특징지었다. 25℃에서 90분 동안 항온배양을 수행하였다. 수용체-결합 리간드를 Packard Harvester 내에서 진공 여과하여 0.5%의 BSA 내에서 미리 적서진 GF/C 플레이트 상으로 단리하였다. 플레이트를 0.02 M의 Tris, pH 7.4로 세정하였다. 평행 결합 상수 (K_D 및 K_i), 수용체 밀

도 (Bmax)의 계산, 및 통계 분석을 GraphPad Prism 또는 IDBS XLfit 소프트웨어를 이용하여 앞서 공개된 바와 같이 수행하였다 (Aharony 등, 1995).

<206> NK-3 기능 활성화:

<207> 일반적으로, NK-3 기능 활성화는 안정한 NK-3r 발현 세포주에 칼슘 동원 분석을 이용하여 평가할 수 있다. 메틸 Phe7-뉴로키닌 B 아고니스트에 의해 유도된 칼슘 동원을 제조업체에 의해 기재된 방식으로 FLIPR (Molecular Devices) 장치를 이용하여 모니터링할 수 있다. 아고니스트를 세포에 첨가하고 형광 반응을 5 분까지 지속적으로 기록할 수 있다. 길항제의 작용은 메틸Phe7-뉴로키닌 B 아고니스트의 투여 이전에 세포를 예비 항온배양함으로써 평가될 수 있다. 아고니스트의 작용은 상기 시스템 내의 고유 활성을 관측함으로써 평가될 수 있다.

<208> NK-3 기능 활성화에 대한 분석:

<209> NK-3 수용체 발현 CHO 세포를 성장 배지 (Ham's F12 배지, 10%의 FBS, 2 mM 의 L-글루타민 및 50 mg/ml의 히그로마이신 B) 내에 유지시켰다. 분석 하루 전에, 세포를 2 mM의 L-글루타민을 갖는 Ultraculture 배지 (Cambrex Bio Science) 중 384-웰 플레이트에 분배하여 70 ~ 90%의 합류를 달성하였다. NK-3 수용체 유도의 칼슘 동원을 측정하기 위하여, 세포를 먼저 헹크 평형염 용액, 15 mM의 HEPES, 및 2.5 mM의 프로베네시드, pH 7.4로 이루어진 분석 완충제로 세정하였다. 그 후, 세포를 분석 완충제 중 Fluo4/AM 염료 (4.4 μ M)로 로딩하였다. 세포를 1 시간 동안 항온배양한 후 분석 완충제로 세정하고, 0.02 ~ 300 nM의 센크타이드 (senktide)에 노출시키며 FLIPR 장치 (Molecular Devices Corporation)를 이용하여 형광 반응을 기록하였다. 아고니스트 반응의 안타고니즘을 측정하기 위하여, 세포를 다양한 농도의 시험 화합물과 함께 2 ~ 20 분 동안 항온배양한 후, 단독으로 약 70%의 최대 칼슘 반응을 유도하는 농도인 2 nM의 센크타이드에 노출시켰다. 생성되는 데이터를 XLfit 소프트웨어 (IDBS 제조업체)의 이용으로 분석하여 EC50 및 IC50 값을 측정하였다.